Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Morphologische Veränderungen am Eibett des Kaninchens nach Histamingabe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heinz Keck
aus Tübingen

1968

9475

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0049

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Morphologische Veränderungen am Eibett des Kaninchens nach Histamingabe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heinz Keck
aus Tübingen

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W Graumann

1. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. A. Pfleiderer jr.
2. Berichterstatter: Professor Dr. H Roemer

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung 1

II. Bedeutung und Wirkungsweise von Histamin 1

III. Die Bedeutung von Histamin in der Schwangerschaft 3

IV. Die Beziehungen zwischen Histamin und Follikelhormon 5

V. Histologische Untersuchungen über die Wirkung von Histamin und Östrogenen in der Schwangerschaft 8

Fragestellung 10

VI. Material und Methodik 10

VII. Eigene Untersuchungen

1. Beobachtungen an unbehandelten Tieren 13
2. Veränderungen im Eibett nach Histaminbehandlung 14
3. Veränderungen im Eibett nach Applikation des Histaminasehemmers INH 15
4. Veränderungen im Eibett nach Applikation von Histamin zusammen mit dem Histaminasehemmer INH 15
5. Veränderungen im Eibett nach Laparotomie und Injektion von Histamin in die Uteruszwischenstücke 16
6. Veränderungen im Eibett nach intraaortaler Applikation von Histamin 16
7. Kontrollversuche 18

VIII. Diskussion 21

IX. Zusammenfassung 25

X. Literaturverzeichnis 26

I. Einleitung

Über den Wirkungsmechanismus der Östrogene gibt es verschiedene Ansichten. Die bekannten Veränderungen, die diese Hormone hervorrufen, werden vor allem auf drei Mechanismen zurückgeführt:

1. Beeinflussung des Gefäßsystems (CHAMBON und LEFREIN 1952 u.v.a.),
2. Beeinflussung des Enzymsystems (VILLEE 1961),
3. Freisetzung von Histamin (SHELESNYAK 1958, KRAICER und SHELESNYAK 1958, SPAZIANI und SZEGO 1958, 1959, SPAZIANI 1963, SZEGO und LAWSON 1964, LOBEL et al. 1965).

PFLEIDERER (1958) beschrieb die morphologischen Veränderungen am Kaninchenei bett nach Östradiolzufuhr. Seine Ergebnisse sind Ausgangspunkt unserer Untersuchungen, eine etwa bestehende Korrelation zwischen der Wirkung von Östrogenen und Histamin nachzuprüfen.

II. Bedeutung und Wirkungsweise von Histamin

Histamin (Imidazolyläthylamin) gehört bekanntlich zu den biogenen Aminen und ist im Organismus weit verbreitet. Es wurde nicht nur in allen visceralen Organen, in der Skelettmuskulatur, im subcutanen Gewebe sowie im Nervensystem, sondern auch im Blut, Magensaft, Urin, Sputum, Pankreassaft und in der Galle gefunden (GUGGENHEIM 1951).

Nach heutiger Ansicht entsteht Histamin endogen durch Decarboxylierung von Histidin unter Einwirkung einer spezifischen Histidindecarboxylase (SCHAYER 1956 a) und wird im Organismus hauptsächlich in den Mastzellen gespeichert (RILEY und WEST 1953).

Die Inaktivierung von Histamin erfolgt durch das Ferment Histaminase (oxydative Desaminierung) zu Imidazolessigsäure, aber auch durch Acetylierung zu Acetylhistamin, oder durch Methylierung und anschließende Oxydation zu Methylimidazolessigsäure (nach TELFORD und WEST 1963).
Beim Menschen, Kaninchen und Meerschweinchen wird Histamin zu Imidazol- und Methylimidazolessigsäure abgebaut, bei der Ratte zu Imidazolessigsäure, bei der Katze und beim Hund zu Methylimidazolessigsäure (SCHAYER 1956 b).

Die Wirkung des Histamins ist pharmakologisch genau untersucht. Die wichtigsten Funktionen sind in Tabelle 1 kurz zusammengefaßt (nach DALE und LAIDLAW 1910/11, CODE 1956, HOFFMAN und POLLACK 1961).

Zu einer Freisetzung von Histamin im Organismus führen verschiedene Substanzen und Vorgänge. Nach PATON (1956) handelt es sich im wesentlichen um folgende:

1. Antigen - Antikörper - Komplexe,
2. Gewebsschädigende Prozesse (z.B. Traumen, Bakterientoxine),
3. Proteolytische Fermente (z.B. Trypsin),
4. Oberflächenaktive Substanzen (z.B. Tween 20, Gallensalze, Lysolecithine),
5. Makromoleküle (z.B. Eiklar, Dextran, PVP, Anaphylatoxin),
6. Histaminliberatoren (z.B. Compound 48/80, d-Tubocurarin, Morphin, Codein, Papaverin, Arfonad, Amphetamin),
7. Einbasige Verbindungen (z.B. Alkylamine und eine ganze Reihe von Antihistaminen).

Andererseits kennt die moderne Pharmokologie eine große Anzahl von Stoffen, die in der Lage sind, die einzelnen Wirkungen des Histamins zu hemmen, die sogenannten Antihistamine.

Tabelle 1

Pharmakologische Wirkung von Histamin

Organ	Wirkung	Resultat
1. Glatte Muskulatur (Bronchien, Darm, Uterus, Harn- und Gallenblase	Kontraktion	Spasmus
2. Gefäße		
a) Arteriolen	Kontraktion	Gefäßverengung
b) Kapillaren	Dilatation	Hyperämie, Wasser-, Elektrolyt-, und Bluteiweißaustritt ins Gewebe, Blutdruckabfall
3. Magen	direkte Stimulierung der sezernierenden Zellen	erhöhte Magensaftsekretion

III. Die Bedeutung von Histamin in der Schwangerschaft

Es gibt verschiedene Beobachtungen über die Rolle des Histamins in der Schwangerschaft. Diese Substanz scheint einerseits für das Wachstum des Feten notwendig zu sein, andererseits wird sie für Störungen im Schwangerschaftsverlauf verantwortlich gemacht.

Bei der Ratte, und ähnlich auch bei der Maus, (ROSENGREN 1962) ist die Histaminausscheidung im Urin vom 15. Tag der Schwangerschaft an stark erhöht (KAHLSON et al. 1958 a, WEST 1960) und erreicht Werte, die bis um das zehnfache über denen der nichtschwangeren Ratte liegen (WEST 1960). KAHLSON et al. (1958 b) konnten nachweisen, daß dieses Histamin vom Feten produziert wird, und zwar vorwiegend in dessen Leber (KAHLSON et al. 1958 c).

Wenn diese Histaminproduktion künstlich gehemmt wird, hört das Wachstum des Feten auf, und er mumifiziert (KAHLSON und ROSENGREN 1959 a, b). WEST (1960) nimmt an, daß aufgrund der gefäßaktiven Eigenschaften des Histamins die Placenta besser durchblutet, der Fet also besser ernährt wird.

Wird Histamin jedoch exogen zugeführt, so treten schwere Störungen auf. WEST (1960) stellte fest, daß Ratten, die zu Beginn der Schwangerschaft den Histaminliberator Compound 48/80 und Polymyxin B erhielten, auffallend viele tote Junge warfen. Bei Katzen und Meerschweinchen führen 0,5 - 1 mg Histamin/kg zu hämorrhagischen Aborten (HOFBAUER 1926).

Die menschliche Frucht scheint weitgehend vor den Einwirkungen des Histamins geschützt zu sein, möglicherweise weil die Histaminaseaktivität des Blutes während der Schwangerschaft stark erhöht ist (ANREP et al. 1947, MASLINSKI et al. 1964), nach AHLMARK (1944) um das 1000-fache. Besonders reich an Histaminase ist die mütterliche Placenta, in der dieses Ferment wahrscheinlich auch gebildet wird (SWANBERG 1950). Bei Laboratoriumstieren wurde ein solch starker Anstieg der Histaminaseaktivität nicht beobachtet (ROBERTS und ROBSON 1953). Eine Hemmung der Histaminase, z.B. durch Amioguanidin, B_1-Pyrimidin, Stilbamidin oder Isoniazid (KAHLSON 1956), führt aber auch bei der Ratte zu schweren Schädigungen der Frucht (ROBERTS 1954).

Trotzdem hat man vermutet, daß auch beim Menschen durch allergische Vorgänge oder einen Histaminasemangel eine Störung der Schwangerschaft durch Histamin möglich sei.

Nach HIRSZFELD (1949) beruhen habituelle Aborte auf einer allergischen Reaktion infolge einer nicht erkannten RH-Inkompatibilität. VIGNES und CARIOU (1961) finden bei diesem Krankheitsbild eine verminderte

Histaminaseaktivität, und TURCZYNSKI (1960) sieht therapeutische Erfolge mit Antihistaminen. Zu ähnlichen Ansichten kommen auch andere Untersucher, die bei drohenden Aborten eine verminderte Histaminaseaktivität beobachten (AHLMARK 1944) und den Wert einer Behandlung mit Antihistaminen hervorgehoben haben (SORA 1954, CAMINITI 1960). Von manchen Autoren wird Histamin sogar für die Entstehung der Früh- und Spättoxikosen verantwortlich gemacht. KAPELLER - ADLER (1944) wies bei Frauen, die an Hyperemesis und Präeklampsie erkrankt waren, einen verminderten Histaminasegehalt nach, HOFBAUER (1926) sowie HOFFMAN und POLLACK (1961) konnten bei Tieren, die mit Histamin bzw. einem Histaminasehemmer behandelt wurden, an Leber und Nieren die gleichen Veränderungen erzielen, wie sie bei Frauen, die an Hyperemesis oder Präeklamsie erkranken, bekannt sind. Über therapeutische Erfolge bei Präeklampsie berichten HOFFMANN und POLLACK (1949) mit dem Antihistamin Pyribenzamin. Schließlich konnte YAMADA (1941) im Serum von Frauen mit Eklampsie eine histaminfreisetzende Schocksubstanz nachweisen.

IV. Die Beziehungen zwischen Histamin und Follikelhormon

Verschiedene Autoren, vor allem SHELESNYAK und Mitarbeiter sowie SPAZIANI sind aufgrund ausgedehnter Untersuchungen zu der Ansicht gekommen, daß Östrogene über die Freisetzung von endogenem Histamin wirken.
Östrogene führen am Uterus zu Proliferation, Vermehrung des Wasser-, Elektrolyt- und Eiweißgehaltes (MARKEE 1932, ASTWOOD 1938, LETTERER 1948, COLE 1950, KALMAN 1955, KALMAN und LOWENSTEIN 1958). Diesen Veränderungen scheint ein vaskulärer Mechanismus zu Grunde zu liegen, denn sie lassen sich

auf Vasodilatation und Permeabilitätserhöhung zurückführen.
Beim Versuch, die Wirkung von Ovarextrakten durch "unspezifische biogene Amine" zu reproduzieren, stellten ROBINSON und ZONDEK (1924) fest, daß parental appliziertes Histamin am Uterus von infantilen Meerschweinchen eine Hyperämie, eine Größen- und Dickenzunahme bewirkt.
Die intrauterine Verabreichung von Histamindichlorid, Compound 48/80 und Östradiol 17ß haben am Uterus der ovariektomierten Ratte Hyperämie und Anstieg des Wassergehaltes um 80 - 85 % zur Folge. Die östrogenbedingte Hyperämie und Hydratation kann verhindert werden, wenn lokal Antihistamine gegeben werden (SPAZIANI und SZEGO 1959).
Als weiteren Beweis für ihre Theorie führen diese Autoren an, daß der Histamingehalt des Uterus nach einer einmaligen Östradiolinjektion stark herabgesetzt ist (SPAZIANI und SZEGO 1958). Auch SHELESNYAK (1959 a) erzielt mit Östradiol, Östron und Östriol das gleiche Ergebnis.

Beim scheinschwangeren Kaninchen entwickeln sich nach Zufuhr von Follikelhormon um die Gefäße herum typische Deziduazellen (CHAMBON 1949). Diese Zellen erscheinen auch, wenn Histamin in kleinen Dosen intrauterin gegeben wird (CHAMBON und LEFREIN 1952).

Eine besondere Art der dezidualen Umwandlung des Uterusstromas beschrieb LOEB (1907) beim schwangeren Meerschweinchen. Der Uterus dieser Tiere reagiert auf Traumen jeglicher Art mit Wucherungen von Deziduagewebe, sogenannten Deziduomen. Diese Deziduome können auch bei scheinschwangeren Ratten sowohl mit Östrogenen (CHAMBON 1960, SHELESNYAK et al. 1963), als auch mit intrauterin injiziertem Histamin oder Histaminreleaser (Compound 48/80)

erzeugt werden (SHELESNYAK 1952, 1957, KRAICER und SHELESNYAK 1958). Ihre Ausbildung kann durch eine ganze Reihe von Antihistaminen (SHELESNYAK 1952, 1954, LOBEL et al. 1965) und Antiöstrogenen (SHELESNYAK et al. 1963, LOBEL et al. 1965) verhindert werden.

Durch FINN und KENN (1962), die Kochsalz und Histamin zusammen mit Kochsalz, und WRENN et al. (1964), die Luft, Aqua destillata, Kochsalz, Histamin und Histamindichlorid in den Uterus scheinschwangerer Ratten injizierten und bei jeder Technik Deziduome erhielten, wurden diese Beobachtungen in Frage gestellt. Sie führen ihre und die Ergebnisse SHELESNYAKS auf die experimentell bedingte Traumatisierung des Uterus zurück.

Die parenterale Zufuhr von hohen Dosen Histamin und Compound 48/80 führten nur in ca. 20 % der Fälle zu einem Deziduom (KRAICER und SHELESNYAK 1958). Wurde jedoch das histaminfreisetzende Antihistamin Pyrathiazin (MARCUS et al. 1963) intraperitoneal gegeben, so entwickelten sich bei fast allen Tieren Deziduome (SHELESNYAK und KRAICER 1961). Interessant ist, daß Pyrathiazin lokal appliziert von allen Antihistaminen die deziduale Umwandlung am stärksten hemmt (SHELESNYAK 1954). Aufgrund dieser Beobachtungen und weiterer Untersuchungen kommen diese Autoren zu der Ansicht, daß auch die deziduale Umwandlung des Uterusstromas vor der Implantation des befruchteten Eies durch Histamin bedingt ist (SHELESNYAK 1960, LOBEL et al. 1965). Nach ihrer Vorstellung wird Histamin durch einen kurzfristigen Östrogenanstieg freigesetzt (SHELESNYAK et al. 1963, SHELESNYAK und TIC 1963, LOBEL et al. 1965). Diese Dezidualisation kann durch Antiöstrogene (MER - 25) und Antihistamine gehemmt werden (SHELESNYAK et al. 1963, LOBEL et al. 1965). Das freigesetzte Histamin stammt

wahrscheinlich aus den Mastzellen des Uterus, denn die Zahl dieser Zellen und auch der Histamingehalt ist 24 - 36 Stunden vor der Implantation stark herabgesetzt (SHELESNYAK 1959 b).

V. Histologische Untersuchungen über die Wirkung von Histamin und Östrogenen in der Schwangerschaft

HOFBAUER (1926) stellte fest, daß nach intrakardialen Histamininjektionen beim schwangeren Meerschweinchen Placentanekrosen, Dilatation der Gefäße und der synzytialen Zotten auftreten. Die Dilatation war teilweise so stark, daß die Zotten zerrissen. Veränderungen an der Placenta von Mensch und Ratte nach Histamin- und Follikelhormongaben, wie sie UHER und SIKL (1959) beschrieben haben, sind physiologisch (PFLEIDERER 1958) und sicher nicht durch diese, zudem viel zu niedrig dosierten, Substanzen ausgelöst.

Östrogengaben führen dagegen bei manchen Tieren zu erheblichen Schädigungen des Eibetts und der Placenta (PFLEIDERER 1958). Am besten ist diese Wirkung am Eibett des Kaninchens untersucht (PFLEIDERER 1958). Dieses Tier besitzt eine Labyrinthplacenta, die am 12. Tag der Schwangerschaft voll ausgebildet ist (GROSSER 1927).

Unter dem fetalen Teil der Placenta, dem Trophoblastlabyrinth, gliedert sich das mütterliche Eibett in zwei Schichten (siehe Abb. 2). In unmittelbarem Kontakt zum Trophoblast findet sich eine mehrkernige, darunter eine einkernige Dezidua. Das mütterliche Blut fließt durch von mehrkerniger Dezidua begleiteten Gefäßen unverzweigt bis zur fetalen Oberfläche und strömt von dort durch die vom Trophoblast gebildeten Lakunen, das eigentliche Labyrinth, in das mütterliche Eibett zurück (MOSSMAN 1926). An der voll ausgebildeten Placenta rufen Östradiolgaben je nach Dosis verschiedene Veränderungen hervor (nach PFLEIDERER 1958, 1965). Mehr als 10 /ug

pro kg, über vier Tage verabreicht, führen zur Totalnekrose des gesamten Eibettes und der Uterusmuskulatur bis auf einen schmalen mesometralen Streifen (siehe Abb. 1, nach PFLEIDERER 1965). An den Gefäßen treten Endothelnekrosen auf, die Trophoblastlakunen sind sackartig erweitert und mit mütterlichen Erythrozyten vollgepfropft, die Chorionlamellen nur noch als nekrotische Septen erkennbar. Bei 4 - 6 /ug pro kg über vier Tage sind die einkernige Dezidua, die mesometralen und lateralen Anteile der Uterusmuskulatur erhalten, das restliche Eibett zeigt die gleichen Veränderungen. 4 - 6 /ug pro kg lassen nur Veränderungen an der Implantationsstelle erkennen. Die Trophoblastlakunen sind dilatiert und blutgefüllt, die Chorionlamellen jedoch nicht immer nekrotisch. Besonders stark ist die mehrkernige Dezidua durch Nekrose und Hämorrhagien betroffen. Der Rest des Eibettes ist unversehrt. Bei einer weiteren Reduzierung der Dosis auf 2 - 3 /ug pro kg sind nur die lateralen Anteile des Trophoblasten hyperämisch und die darunter liegenden Teile der mehrkernigen Dezidua nekrotisch. Weniger als 1 /ug pro kg ist ohne Wirkung.

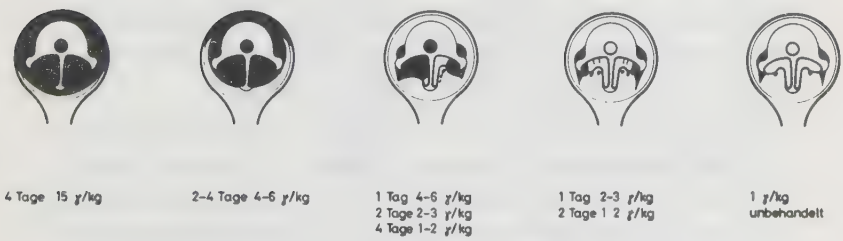

Abb. 1: Ausmaß der Nekrosen (schwarz) im Eibett des Kaninchens nach Zufuhr von Östradiolbenzoat (nach PFLEIDERER 1965)

Im Eibett des Kaninchens treten also unter der Wirkung von Östradiolbenzoat Veränderungen auf, die PFLEIDERER (1958) im wesentlichen als Gefäßreaktion deutet.

Für diese Arbeit ergeben sich somit folgende Fragen:

1. Führt Histamin am Eibett des Kaninchens zu entsprechenden morphologischen Veränderungen wie Östradiolbenzoat?
2. Kann man die östradiolbedingten Veränderungen mit einer Histaminfreisetzung erklären?

VI. Material und Methodik

Für die Versuche werden 21 geschlechtsreife Kaninchen verschiedener Rassen verwandt. Das Gewicht beträgt zwischen 2,5 und 3,8 kg. Die Kopulation wird beobachtet und der Zeitpunkt festgehalten. Als Histaminpräparat dient das Handelspräparat Imido Roche ^{R} (Histamindichlorid). Es wird intramuskulär, subcutan, intraperitoneal und in die Lumina der Uteruszwischenstücke gespritzt. Um genügend Histamin an die Einester zu bringen, haben wir einige Tiere in Trapanalnarkose laparotomiert, die Aorta freipräpariert und Histamin intraaortal injiziert. Einige Tiere erhalten den Histaminaseinhibitor INH in der Form des Handelspräparates Neoteben ^{R} (Isoniazid) in 5 %-iger Lösung allein oder in Kombination mit Histamin.

Die Tötung der Tiere erfolgt durch Genickschlag 12, 24 oder 48 Stunden nach der letzten Injektion. Der Uterus wird mit den Ovarien, einer langen Mesometrium- und Vaginalmanschette entnommen, die Einester werden in Formalin fixiert, nach Paraffineinbettung in 6 - 8 /u dicke Stufenschnitte zerlegt und mit Hämatoxylin - Eosin gefärbt. Von einigen Einestern werden

Gefrierschnitte hergestellt, um damit die PAS-Reaktion durchzuführen (Methode nach McManus, siehe PEARSE 1960).

Die Untersuchungen werden zwischen dem 12. und 16. Tag der Schwangerschaft durchgeführt. Bei allen Tieren werden sämtliche Einester untersucht. Ihre Zahl liegt zwischen 3 und 11 pro Tier. Die hier aufgezeichneten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf die Mehrzahl der Eianlagen. Jedoch schwanken die Befunde von Einest zu Einest oft erheblich. Bekanntlich findet man 5 - 10 % der Feten beim Kaninchen in Resorption.

Abbildung 2 zeigt einen Querschnitt durch das Kaninchenei bett. Nomenklatur nach MOSSMAN (1926). Die Bezirke, in denen physiologische Nekrosen auftreten, sind kariert gezeichnet.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Versuchsanordnung im einzelnen.

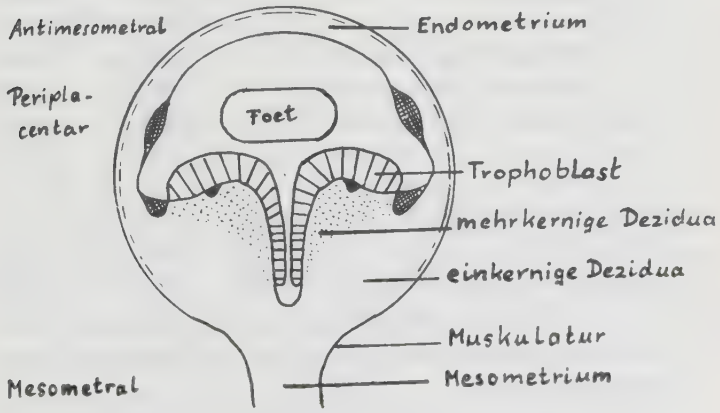

Abb. 2: Querschnitt durch das Kaninchenei bett

Tabelle 2

Versuchsanordnung

Tier	Behandlung	1. Inj.	Tötung x)
1	-	-	13x24h
2	-	-	13x24h
3	-	-	14x24h
4	-	-	15x24h
5	4x 1 mg Histamin i.m.	11x24h	15x24h
6	8x 1 mg Histamin i.m	11x24h	15x24h
7	7x 3 mg Histamin intraperitoneal	11x24h	14x24h
8	2x 0,1 g INH i.m.	12x24h	14x24h
9	6x 0,1 g INH s.c.	11x24h	14x24h
10	3x 0,1 g INH + 1 mg Hist. i.m.	12x24h	14x24h
11	4x 0,1 g INH + 1 mg Hist. s.c.	13x24h	15x24h
12	5x 0,1 g INH + 1 mg Hist. s.c.	12x24h	14x24h
13	8x 0,1 g INH + 3 mg Hist. i.m.	12x24h	14x24h
14	Laparotomie: Injektion von je 0,5 mg Histamin in zwei Uterus-zwischenstücke	13x24h	14x24h
15	wie Tier 14	12x24h	13x24h
16	2 mg Histamin intraaortal	13x24h	14x24h
17	3 mg Histamin intraaortal	13x24h	14x24h
18	3 mg Histamin intraaortal	13x24h	15x24h
19	4 mg Histamin intraaortal	13x24h	nach 17h tot
20	3 ml physiologischer NaCl-Lsg. intraaortal	13x24h	14x24h
21	Laparotomie und Präp. der Aorta	13x24h	14x24h

x) Die Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt nach der Kopulation.

VII. Eigene Untersuchungen

1. Beobachtungen an unbehandelten Tieren

Makroskopisch sind die Einester als Anschwellungen im Uterushorn gut abgrenzbar. Sie sind etwas dunkler als die dazwischen liegenden Teile der Uterushörner, die blaßrosa sind. Beim Durchschneiden dieser Zwischenstücke entleert sich ein klares, fadenziehendes Sekret.
Mikrospopisch finden sich von antimesometral nach mesometral folgende Strukturen: Uterusserosa, Muskulatur, Endometrium, Fet mit Eihäuten, Trophoblast, mehrkernige und einkernige Dzidua.
Die Serosa ist eine dünne Membran mit länglichen Kernen. Die Muskulatur gliedert sich in eine Längs- und Ringmuskulatur. Das Endometrium ist dezidual umgewandelt und enthält außer Drüsen und Gefäßen große, basophile Zellen mit hellen Kernen, die mehrere Nucleoli aufweisen. Diese Zellen dringen oft bis in die Muskulatur vor. Der Trophoblast, der fetale Anteil der Placenta besteht aus zwei Lappen (Abb. 2). Mikroskopisch sieht man syncytiale Chorionlamellen und dazwischen in einem lockeren Stroma fetale Kapillaren. Die von Chorionlamellen umschlossenen Lakunen, die Trophoblaströhren, sind eng und nur an wenigen Stellen zu erkennen. Sie enthalten mütterliche Erythrozyten.
An der Basis der Placenta findet man besonders in den Randpartien zwischen den Trophoblastausläufern und Teilen der mehrkernigen Dezidua kleinere Nekrosebezirke. Diese Zone wird im allgemeinen als Durchdringungszone bezeichnet (GROSSER 1927). Daran schließt sich die sogenannte mehrkernige Dezidua an. Ihre Zellen sind groß, hell, mit deutlich erkennbarer Zellmembran, und haben mehrere Kerne. In der mehrkernigen Dezidua finden sich oft leichte Hämo-

rrhagien, die aber physiologisch sind (MOSSMAN 1926). Diese Zellen umgeben die großen Gefäße. Die Basis des Eibetts bildet die einkernige Dezidua. Ihre Zellen sind kleiner und besitzen nur einen Kern. Sie enthalten im wesentlichen Glykogen (PAS-positiv) und umgeben die Gefäße, deren gut ausgebildetes Endothel durch seine Basophilie auffällt. Am Rande der Ansatzstelle der Placenta zeigen sich keilförmige Nekrosen (siehe Abb. 2), die als physiologisch anzusehen sind (PFLEIDERER 1958).

2. Veränderungen im Eibett nach Histaminbehandlung

Bei einer Dosierung von 4 x 1 mg Histamin i.m. (Tier 5) ist die mehrkernige Dezidua ödematös verquollen, die darin verlaufenden Gefäße sind dilatiert und hyperämisch, die Gefäßendothelien zum Teil nekrotisch. Vereinzelt finden sich auch Hämorrhagien. Die einkernige Dezidua, der Trophoblast und der Fet sowie die restlichen Strukturen sind unverändert. Erhöht man die Histamindosis auf 8 x 1 mg i.m. (Tier 6), so ist wieder die mehrkernige Dezidua in gleicher Weise betroffen, sie zeigt zusätzlich schon geringe Strukturschädigungen. Außerdem lassen die fetalen Gefäße eine Hyperämie erkennen, und der Fet scheint ödematös durchtränkt. Bei einer Dosis von 7 x 3 mg Histamin intraperitoneal (Tier 7) sind die Einester schon makroskopisch sichtbar bläulich verfärbt. Die mehrkernige Dezidua zeigt wieder die schon beschriebenen Veränderungen, jedoch sind bei dieser Dosierung die Gefäße der einkernigen Dezidua dilatiert und hyperämisch. Sämtliche Gefäße des Eibetts sind voll von eosinophilen Leukozyten, die Gefäßwände und das paravasale Gewebe völlig von diesen Zellen durchsetzt. Der Fet ist ödematös gequollen, die restlichen Strukturen des Eibetts sind intakt.

3. Veränderungen im Eibett nach Applikation des Histaminasehemmers INH

Bei einer Dosierung von 2 x 0,1 g INH i.m. (Tier 8) treten am Eibett keine Veränderungen auf. Man findet lediglich an den Gefäßendothelien eine geringe Anlagerung von eosinophilen Leukozyten. Wird die Dosis auf 6 x 0,1 g INH s.c. (Tier 9) erhöht, so zeigt der Trophoblast eine auffallend starke fetale Hyperämie, und der Fet ist ödematös durchtränkt, die Gefäße sind weit, jedoch blutleer, vereinzelt finden sich eosinophile Leukozyten. Die restlichen Strukturen des Eibetts sind unverändert.

4. Veränderungen im Eibett nach Applikation von Histamin zusammen mit dem Histaminasehemmer INH

Bei einer Dosierung von 3, 4 oder 5 x je 1 mg Histamin + 0,1 g INH i.m. oder s.c. (Tier 10, 11 und 12) sind die Einester schon makroskopisch bläulich gefärbt, beim Durchschneiden entleert sich ein rötlich-braunes Sekret. Mikroskopisch zeigt sich wieder ein starkes Ödem der mehrkernigen Dezidua, ihre Struktur ist teilweise nekrotisch verändert, im wesentlichen jedoch noch erhalten. Besonders stark beschädigt sind die Gefäße der mehrkernigen Dezidua. Sie sind dilatiert, hyperämisch, ihr Endothel ist nur noch als eosinophiles, homogenes Band zu erkennen. Die einkernige Dezidua ist ödematös gequollen, ihre Gefäßendothelien zeigen beginnende degenerative Veränderungen. Der Trophoblast ist unverändert, die fetalen Gefäße wieder hyperämisch. Wird die Dosis auf 8 x 3 mg Histamin + 0,1 g INH i.m. erhöht (Tier 13), so treten bei dem Tier zum ersten mal Allgemeinerscheinungen auf. Es atmet schnell und oberflächlich und liegt unbeweglich im Käfig.

Die Einester sind dunkelblau verfärbt, beim Durchschneiden entleert sich ein rötlich-braunes Sekret. Mikroskopisch findet sich ein starkes Ödem der mehrkernigen Dezidua und sie weist Zeichen einer Zellschädigung auf.

Die Gefäßendothelien sind nekrotisch. Die einkernige Dezidua ist ödematös gequollen, die in ihr verlaufenden Gefäße dilatiert und hyperämisch. Am Trophoblast treten ganz vereinzelt nekrotische Bezirke auf, er ist in überwiegendem Maße unverändert. Die fetalen Gefäße sind wieder hyperämisch. Bei diesem Schädigungsgrad ist mikroskopisch nicht zu entscheiden, ob die Feten noch am Leben sind.

5. Veränderungen im Eibett nach Laparotomie und Injektion von Histamin in die Uteruszwischenstücke

Nach der Injektion von je 0,5 mg Histamin (Tier 14 und 15) in zwei Uteruszwischenstücke zeigen die den Injektionsstellen benachbarten Einester eine bläuliche Verfärbung. Beim Durchschneiden des Uterus entleert sich ein klares Sekret. In den betroffenen Einestern kommt es zu einer auffallenden fetalen Hyperämie. Der Trophoblast selbst ist unverändert. Die mehrkernige Dezidua zeigt ein mäßiges Ödem und eine geringe Hyperämie. In den Gefäßen aller Einester finden sich vermehrt eosinophile Leukozyten. Sie liegen außerdem überall unter der Serosa. Sonst sieht man keine Veränderungen.

6. Veränderungen im Eibett nach intraaortaler Applikation von Histamin

Werden 2 mg Histamin gegeben (Tier 16), so findet man bläulich verfärbte Einester, und beim Durchschneiden des Uterus entleert sich ein klares Sekret.
Die Trophoblastlakunen sind stark dilatiert, voll von mütterlichen Erythrozyten und eosinophilen Leukozyten, und die Chorionlamellen lassen sich nur noch als nekrotische Septen erkennen. Die Lakunarhyperämie erstreckt sich besonders auf die lateralen Anteile des Trophoblasten. Fetale Kapillaren finden sich nur noch vereinzelt. Die mehrkernige Dezidua ist von Hämorrhagien durchsetzt und zum größten Teil nekrotisch. Ihre Ge-

fäße sind hyperämisch und deren Endothelien nekrotisch. Die einkernige Dezidua zeigt ein leichtes Ödem, ist sonst jedoch unversehrt. Die Feten weisen starke Schädigungen auf.

Bei einer Erhöhung der Dosis auf 3 mg Histamin (Tier 17) sind die ganzen Trophoblastlakunen sackartig erweitert, und hyperämisch, die Chorionlamellen, die fetalen Gefäße im Trophoblast und der Fet nekrotisch. Die mehrkernige Dezidua ist in ihrer Struktur zerstört und nekrotisch, die Gefäße weisen eine Hyperämie und nekrotische Endothelien auf. Die einkernige Dezidua ist ödematös durchtränkt, es treten jedoch keine Strukturveränderungen auf. Ihre Gefäße sind dilatiert und hyperämisch. Die antimesometrale Uteruswand ist von Blutungen durchsetzt. Subserös sieht man zahlreiche eosinophile Leukozyten.

Die gleichen Bilder zeigen sich auch, wenn 4 mg Histamin (Tier 19) gegeben werden. Dieses Tier wurde jedoch 17 Stunden nach der Laparotomie tot im Stall aufgefunden.

Wie diese Versuche zeigen, führen 2 - 4 mg Histamin, intraaortal verabreicht, innerhalb von 24 Stunden zur Totalnekrose des Trophoblasten und der mehrkernigen Dezidua.

Läßt man ein Tier, das 3 mg Histamin (Tier 20) erhalten hat, 48 Stunden lang überleben, so findet man folgende Veränderungen: makroskopisch sind die Einester unauffällig, mikroskopisch sieht man stark gewucherte einkernige Dezidua. Im Uterus liegen vereinzelt noch nekrotische Eihautreste, mehrkernige Dezidua oder Trophoblastanteile sind nicht mehr zu finden. Antimesometral zeigt sich normales Endometrium mit Drüsen und chorialen Riesenzellen. Dieses Tier hat also abortiert, und die Placentahaftstelle zeigt ein Deziduom.

7. Kontrollversuche

Wird an Stelle von Histamin physiologische Kochsalzlösung intraaortal gespritzt, so ergeben sich ähnliche Bilder wie mit Histamin. Die Trophoblastlakunen sind stark erweitert und dicht mit Erythrozyten vollgepackt, die Chorionlamellen kann man nur noch als schmale nekrotische Septen erkennen. Die Feten weisen starke Schädigungen auf. Die mehrkernige Dezidua ist nekrotisch, ihre Struktur zerstört und von Hämorrhagien durchsetzt. Die Gefäße sind hyperämisch, und haben ein zum Teil nekrotisches Endothel. Die mehrkernige Dezidua ist ödematös durchtränkt. Die Gefäße sind dilatiert und voll von mütterlichen Erythrozyten sowie eosinophilen Leukozyten. Unter der Serosa findet sich eine Ansammlung von eosinophilen Leukozyten.

In einem weiteren Versuch wurde der Einfluß der Laparotomie und der Manipulationen an der Aorta nachgeprüft (Tier 21). Auch ohne Injektion treten nach diesem Vorgehen am Eibett wieder starke Lakunarhyperämie, Nekrose der Chorionlamellen und der mehrkernigen Dezidua auf. Die Gefäße der mehrkernigen Dezidua sind dilatiert, hyperämisch und ihre Endothelien nekrotisch. Die Feten zeigen starke Schädigungen. Die einkernige Dezidua ist ödematös durchtränkt, ihre Gefäße dilatiert und hyperämisch.

Die Versuchsergebnisse werden in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3

Versuchsergebnisse

Behandlung	Mehrkernige Dezidua	Einkernige Dezidua	Trophoblast
4x1 mg Hist.i.m. (Tier 5)	Ödem, Hyperämie und Dilatation der Gefäße. Geringe Hämorrhagien	intakt	intakt
8x1 mg Hist.i.m. (Tier 6)	Ödem, Hyperämie und Dilatation der Gefäße, z.T. Endothelnekrosen. Geringe Hämorrhagien	intakt	fetale Hyperämie
7x3 mg Hist.i.p. (Tier 7)	wie Tier 7	Dilatation u. Hyperämie d. Gef.	fetale Hyperämie
2x 0,1 g INH i.m. (Tier 8)	intakt	intakt	intakt
6x 0,1 g INH s.c. (Tier 9)	Ödem, leichte Hyperämie und Dilatation d. Gefäße	intakt	fetale Hyperämie
3, 4 bzw. 5x1 mg Hist.+ 0,1 g INH i.m bzw. s.c. (Tier 10, 11 und 12)	Ödem, Hyperämie und Dilatation der Gefäße. Nekrosen. Endothelnekrosen	leichtes Ödem, z.T. Endothelnekrosen	fetale Hyperämie
8x3 mg Hi. + 0,1 g INH i.m. (Tier 13)	Ödem, Hyperämie und Dilatation der Gefäße. Nekrosen Endothelnekrosen	leichtes Ödem, Dilatation und Hyperämie der Gefäße, Endothelnekrosen	fetale Hyperämie, z.T. Nekrosen

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Behandlung	Mehrkernige Dezidua	Einkernige Dezidua	Trophoblast
je 0,5 mg Hi. in 2 Uteruszwischenstükke (Tier 14 u. 15)	Ödem, geringe Hyperämie und Dilatation der Gefäße	intakt	fetale Hyperämie
2 mg Hist. intraaort. (Tier 16)	Ödem, starke Nekrosen, Hyperämie u. Dilatation d. Gefäße, Endothelnekrosen, Hämorrhagien	Ödem	Dilatation u. Hyperämie d. Trophoblastlakunen. Nekrose d. Chorionlamellen
3 bzw. 4 mg Hist. intraaortal (Tier 17 und 19)	Ausgedehnte Nekrosen, Strukturzerst. Hyperämie u. Dilatation d. Gefäße, Endothelnekrosen, Hämorrhagien	Ödem, Hyperämie u. Dilat. d. Gefäße	Dilatation u. Hyperämie d. Trophoblastlakunen. Nekrose d. Chorionlamellen
3 mg Hi. intraaortal (Tier 18)	abortiert	massiv gewuchert, Deziduombildung	abortiert
3 ml NaCl intraaortal (Tier 20)	Vermehrt Nekrosen und Strukturzerstörung, Hyperämie u. Dilatation d. Gefäße, Endothelnekrosen, Hämorrhagien	Ödem, Hyperämie u. Dilat. d. Gefäße	Dilatation u. Hyperämie d. Trophoblastlakunen. Nekrose d. Chorionlamellen
Laparotomie und Präparation der Aorta (Tier 21)	Vermehrt Nekrosen und Strukturzerstörung, Hyperämie u. Dilatation d. Gefäße, Endothelnekrosen, Hämorrhagien	Ödem, Hyperämie u. Dilat. d. Gefäße	Dilatation u. Hyperämie d. Trophoblastlakunen. Nekrose d. Chorionlamellen.

VIII. Diskussion

Kleine Dosen Histamin führen am Eibett des Kaninchens zum Ödem der mehrkernigen Dezidua, zur Hyperämie der darin verlaufenden Gefäße sowie zu Endothelnekrosen. Wird die Histamindosis erhöht, so treten zusätzlich degenerative Veränderungen in der mehrkernigen Dezidua auf, und die im Trophoblast verlaufenden fetalen Gefäße sind hyperämisch.

Bei INH-Zufuhr kommt es nur in höheren Dosen zu Ödem und Hyperämie der mehrkernigen Dezidua sowie Hyperämie der fetalen Gefäße. ZOLCINSKI et al. (1962) haben nachgewiesen, daß INH beim Kaninchen gut durch die Placenta geht und im Fet dieselbe Konzentration erreicht wie im Muttertier. Auch diese Autoren konnten keine Schädigung der Feten durch INH allein feststellen. In Kombination mit Histamin kommt es jedoch zu schweren Schäden in der mehrkernigen Dezidua. Besonders stark betroffen sind hier die Gefäße, sie sind dilatiert, hyperämisch und haben nekrotische Endothelien. Eine Hyperämie zeigen auch die fetalen Gefäße, die im Trophoblast verlaufen. Bei Dosen, die bereits Allgemeinerscheinungen bei dem Tier hervorrufen, sieht man auch am Trophoblast vereinzelt nekrotische Bezirke, jedoch nie eine Lakunarhyperämie oder Totalnekrose der Chorionlamellen. Die Befunde sprechen für die Fähigkeit von INH, die Histaminase zu hemmen, denn entsprechende Dosen von Histamin ohne INH rufen wesentlich geringere Schädigungen hervor.

Die histologisch faßbaren Veränderungen nach Histaminapplikation sind wohl auf die gefäßaktiven Eigenschaften dieser Substanz zurückzuführen. Die degenerativen Veränderungen könnten vielleicht toxisch bedingt sein, denn bei der starken Hyperämie ist eine Hypoxie wahrscheinlich auszuschließen, wenn man von der Möglichkeit einer Stase absieht.

Die Hyperämie der fetalen Gefäße, die nach der Injektion von Östradiol nicht zu beobachten ist, unterstützt die Ansicht von WEST (1960), der dem Histamin eine wichtige Rolle bei der Durchblutung der Placenta zuspricht.

Die Beobachtung von FISCHER (1957), daß Histamin zu einer Zerstörung der fetalen Kapillaren führt, konnten wir nicht bestätigen.

Diese Schädigungen in der mehrkernigen Dezidua treten auch bei einer Östradiolbehandlung in höheren Dosen auf, jedoch besteht bei dieser Hormonapplikation zusätzlich stets eine Lakunarhyperämie mit Nekrose der Chorionlamellen. Diese Lakunarhyperämie entsteht nach PFLEIDERER (1958) durch Abflußstörungen des mütterlichen Blutes und ist mit Histamin nicht zu erreichen. Die Veränderungen nach intraaortaler Histaminapplikation sind dagegen morphologisch nicht von denen nach Östradiolzufuhr in höheren Dosen zu unterscheiden. Es gelang uns aber nachzuweisen, daß diese Veränderungen auch nach intraaortaler NaCl-injektion und sogar nach alleiniger Laparotomie mit Präparation der Aorta auftreten. Daraus schließen wir, daß durch diese Manipulationen noch andere gefäßaktive Substanzen freigesetzt werden, z.B. durch Reizung von Nervenplexus oder sympathischer Ganglien.

Beobachtungen von POULSON et al. (1960) sowie LINDSAY et al. (1963) zeigen, daß es auch nach Zufuhr von Serotonin, welches bekanntlich gefäßaktive Eigenschaften besitzt, an der Placenta von Mäusen und Kaninchen zu Disorganisation der Zotten, Hämorrhagien und Ausstoßung der Feten kommt. LINDSAY et al. (1963) sowie FAHIM und BOTROS (1964) nehmen an, daß Serotonin zu einer Schädigung der Gefäße führt, was diese Veränderungen dann nach sich zieht.

Die gleichen morphologischen Veränderungen im Eibett des Kaninchens wie nach Östradiolbehandlung treten ferner beim generalisierten Shwartzman-Sanarelli-Phänomen auf (PFLEIDERER 1965).
Auch beim Shwartzman-Sanarelli-Phänomen wird Histamin freigesetzt (HINSHAW et al. 1962). Wie unsere Untersuchungen aber zeigen, ist Histamin allein nicht in der Lage, diese Veränderungen hervorzurufen. Dafür sprechen auch die Versuche von FURCHE (1964), dem es nicht gelang, die Wirkung von Östradiol auf das Kaninchenei bett mit Antihistaminen zu hemmen.
Die Placenta des Kaninchens ist aufgrund ihrer Gefäßversorgung besonders anfällig für Zirkulationsstörungen, so daß eine Übertragung auf die Placenta des Menschen nicht ohne Einschränkungen möglich ist. Bei vielen Tieren führen Östrogene zur Unterbrechung einer bestehenden Schwangerschaft, beim Menschen kommt es zwar zu vereinzelten Nekrosen der Dezidua, jedoch nie zum Abort (PFLEIDERER 1958).

HOFMANN (1964) stellte fest, daß nach Kurzwellendurchflutungen bei Kaninchen die Würfe ausbleiben und Ratten abortierten. Es wäre denkbar, daß durch die Kurzwellenbestrahlung eine Hyperämie mit nachfolgender Zirkulationsstörung hervorgerufen wird, die dann das Absterben der Feten nach sich zieht, welche entweder resorbiert oder ausgestoßen werden. Wenn beim Kaninchen durch Manipulationen an der Aorta solche Zirkulationsstörungen hervorgerufen werden, kommt es zum Abort, wenn das Tier 48 Stunden überlebt.

Aus unseren Untersuchungen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Die alleinige Zufuhr von Histamin vermag nicht die gleichen morphologischen Veränderungen wie eine Östradiolgabe auszulösen. Die Östradiolwirkung kann also nicht allein mit einer Freisetzung von Histamin erklärt werden.

2. Die morphologischen Veränderungen nach intraaortaler Histamininjektion bzw. nach Manipulationen an der Aorta, entsprechen dagegen denen nach Östradiolzufuhr. Sie können jedoch nicht ohne weiteres dem Histamin zugeschrieben werden. Wahrscheinlich handelt es sich um eine unspezifische Gefäßreaktion.

3. Die Kombination von Histamin mit INH (Isoniacid) zieht stärkere Veränderungen nach sich als die alleinige Verabreichung von Histamin. INH wirkt also als Histaminasehemmer.

IX. Zusammenfassung

An den Einestern von 21 schwangeren Kaninchen wird der Einfluß von Histamin morphologisch untersucht, um eine etwa bestehende Korrelation zwischen der Wirkung von Östrogenen und Histamin nachzuprüfen. Zum Vergleich dienen die Einester östradiolbehandelter Tiere. Histamin wird allein und in Kombination mit dem Histaminasehemmer INH intramuskulär, subcutan, intraperitoneal sowie nach Laparotomie in die Uteruszwischenstücke und in die Aorta injiziert.

Histamin führt zu Hyperämie der fetalen Gefäße im Trophoblast. Außerdem wird das mütterliche Eibett geschädigt: in der mehrkernigen Dezidua kommt es zu ödematöser Quellung, zu Dilation und Hyperämie der Gefäße und zu Endothelnekrosen. Manchmal treten in dieser Schicht auch degenerativ veränderte Bezirke auf. Das morphologische Bild unterscheidet sich grundsätzlich von dem nach Östradiolzufuhr.

Wird Histamin dagegen nach vorangegangener Laparotomie in die Aorta appliziert, so kommt es zu denselben Schädigungen des Eibetts und des Feten wie nach Östradiolgaben.
Diese Veränderungen treten auch dann auf, wenn Kochsalzlösung intraaortal injiziert wird und wenn an der Aorta manipuliert wird. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine unspezifische Gefäßreaktion und nicht allein um die Folge einer Histaminfreisetzung.

X. Literaturverzeichnis

AHLMARK A.: Studies of the histaminolytic power of plasma with special reference to pregnancy. Acta physiol. scand. 9, Suppl. 28, 3 - 107 (1944).

ANREP G.V., BARSOUM G.S. and IBRAHIM A.: The histaminolytic action of blood during pregnancy. J. Physiol. (Lond.) 106, 379 - 393 (1947).

ASTWOOD E.B.: A six-hour assay for the quantitative determination of estrogen. Endocrinology 23, 25 - 31 (1938).

CAMINITI F.: Gli antistaminici nella minaccia d'aborto. Minerva ginec. 12, 403 - 416 (1960).

CHAMBON Y.: Essais de réalisation du déciduome en phase progestative par l'administration locale de folliculine chez le lapin. C. R. Soc. Biol. (Paris) 143, 1528 - 1531 (1949).

CHAMBON Y.: Intermédiaires chemiques et décidualisation. Bull. Gyn. Obst. 30, 585 - 600 (1960).

CHAMBON Y. et LEFREIN H.: Des effets morphogènes de l'histamine administrée in situ sur l'uterus de la lapine en phase progestative artificielle. C. R. Soc. Biol. (Paris) 146, 821 - 824 (1952).

CODE C.F.: Histamine and gastric secretion. In: Histamine. London: J. & A. Churchill 1956, 189 - 219.

COLE D.F.: The effects of oestradiol on the rat uterus. J. Endocr. 7, 12 - 23 (1950).

DALE H.H. and LAIDLAW P.P.: The physiological action of ß-iminazolylethylamine. J. Physiol. (Lond.) 41, 318 - 344 (1910/11).

FAHIM J. and BOTROS M.: Possible mechanism of action of 5-hydroxy-tryptamine in interruption of pregnancy.
Obstet. and Gynec. 24, 575 - 579 (1964).

FINN C.A. and KEEN P.M.: Failure of histamine to induce deciduomata in the rat.
Nature (Lond.) 41, 602 - 603 (1962).

FISCHER H.: Fetale Capillarschäden als Ursache des intrauterinen Fruchttodes.
Arch. Gynäk. 189, 210 - 213 (1957).

FURCHE A.: Persönliche Mitteilung 1964.

GROSSER O.: Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere.
München: J.F. Bergmann 1927, 122 - 133.

GUGGENHEIM M.: Die biogenen Amine, 4. Aufl. Basel, New York: Karger 1951, 446 - 475.

HINSHAW L.B., EMERSON T.E. jr., IAMPIETRO P.F. and BRAKE C.M.: A comparative study of the hemodynamic actions of histamine and endotoxin.
Amer. J. Physiol. 203, 600 - 606 (1962).

HIRSZFELD L.: Immunbiologie des avortements.
Rev. Hémat. 4, 464 - 480 (1949).

HOFBAUER J.: Experimental studies of the toxaemias of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 12, 159 - 189 (1926).

HOFFMAN D.B. and POLLACK E.: The effect of treatment with an antihistaminic drug on blood pressure and urine in pregnant women.
Amer. J. Obstet. Gynec. 58, 385 - 391 (1949).

HOFFMAN D.B. and POLLACK E.: Effect of a histaminase inhibitor (aminoguanidin sulfate) on pregnant and nonpregnant rats.
Amer. J. Obstet. Gynec. 82, 144 - 146 (1961).

HOFMANN: Aborte und Mißbildungen nach Kurzwellendurchflutungen in der Frühschwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 24, 1002 (1964) (Tagungsbericht).

JOHNSON T.H. and SHELESNYAK M.C.: Histamine - oestrogen - progesterone - complex associated with the decidual cell reaction and with ovum implantation. J. Endocr. 17, XXI - XXII (1958).

KAHLSON G.: The significance of histamine in the body. In: Histamine. London: J. & A. Churchill 1956, 248 - 257.

KAHLSON G., ROSENGREN E. and WESTLING H.: (a) Increased formation of histamine in the pregnant rat. J. Physiol. (Lond.) 143, 91 - 103 (1958).

KAHLSON G., ROSENGREN E., WESTLING H. and WHITE T.: (b) The site of increased formation of histamine in the pregnant rat. J. Physiol. (Lond.) 144, 337 - 348 (1958).

KAHLSON G., ROSENGREN E. and WHITE T.: (c) Formation of histamine by the foetus in the rat and man. J. Physiol. (Lond.) 145, 30 P - 31 P (1958).

KAHLSON G. and ROSENGREN E.: (a) Inhibition of histamine formation and some of its consequences. J. Physiol. (Lond) 149, 66 - 67 (1959).

KAHLSON G. and ROSENGREN E.: (b) Prevention of fetal development by enzyme inhibition. Nature (Lond.) 184, 1238 - 1239 (1959).

KALMAN S.M.: Some studies on estrogens and uterine permeability. J. Pharmocol. Exp. Ther. 115, 442 - 448 (1955).

KALMAN S.M.and LOWENSTEIN J.M.: The effect of estrogens on the uptake of albumins and elektrolyts by the rat uterus. J. Pharmacol. Exp. Ther. 122, 163 - 167 (1958).

KAPELLER-ADLER R.: Investigations on the activity of the histaminase in normal and toxaemic pregnancy.
Biochem. J. 38, 270 - 274 (1944).

KRAICER P. and SHELESNYAK M.C.: The induction of deciduomata in the pseudopregnant rat by systematic administration of histamine and histamine-releasers.
J. Endocr. 17, 324 - 328 (1958).

LETTERER E.: Hormalbedingte Veränderungen des Endometriums und der weiblichen Brustdrüse.
Ärztl. Wschr. 3, 230 - 236 (1948).

LINDSAY D., POULSON E. and ROBSON I.M.: The effect of 5-hydroxytryptamine on pregnancy.
J. Endocr. 26, 85 - 96 (1963).

LOBEL B.L., TIC L. and SHELESNYAK M.C.: Studies of the mechanism of nidation XII. Histochemical analysis of decidualisation.
Acta endocr. 50, 452 - 583 (1965).

LOEB L.: über die experimentelle Erzeugung von Knoten von Deziduagewebe im Uterus nach stattgefundener Copulation.
Zbl. allg. path. Anat. 14, 563 - 565 (1907).

MARCUS G.J., KRAICER P.F. and SHELESNYAK M.C.: Studies of the mechanism of decidualisation II: Histamine-releasing action of pyrathiacine.
J. Reprod. Fertil. 5, 409 - 415 (1963).

MARKEE J.E.: Rhythmic vascular uterine changes.
Amer. J. Physiol. 100, 32 - 39 (1932).

MASLINSKI C., NIEDZIELSKI A. and REDZIEJOWSKA E.: The histaminase activity in pregnant women and after artificial abortion.
Gynaecologia 157, 43 - 46 (1964).

MOSSMAN H.W.: The rabbit placenta and the problem of placental transmission.
Amer. J. Anat. 37, 433 - 497 (1926).

PATON W.D.M.: The mechanism of histamine release.
In: Histamine. London: J. & A. Churchill 1956, 59 - 73.

PEARSE A.G.E.: Histochemistry. Theoretical and applied. 2nd ed. London: J. & A. Churchill 1960, 832.

PFLEIDERER A. jr.: Die morphologischen Veränderungen am Eibett des Kaninchens nach Oestradiolgabe mit vergleichenden Untersuchungen beim Menschen.
Med. Diss. Freiburg/Brsg. 1958.

PFLEIDERER A. jr.: The action of oestradiol and histamine on the site of nidation in the rabbit.
Acta endocr. 50, 497 - 511 (1965).

POULSON E., BOTROS M. and ROBSON J.M.: Effect of 5-hydroxytryptamine and iproniazid on pregnancy.
Science 131, 1101 - 1102 (1960).

RILEY J.F. and WEST G.B.: The presence of histamine in tissue mast cells.
J. Physiol. (Lond.) 120, 528 - 537 (1953).

ROBERTS M.: The effect of a histaminase-inhibitor (aminoguanidine) on pregnancy.
J. Endocr. 11, 338 - 343 (1954).

ROBERTS M. and ROBSON J.M.: The histaminase content of the rat uterus and its relation to the decidua.
J. Physiol. (Lond.) 119, 286 - 291 (1953).

ROBINSON M.R. and ZONDEK B.: Experimental attempts to promote uterine growth.
Amer. J. Obstet. Gynec. 8, 83 - 99 (1924).

ROSENGREN E.: Formation of histamine in the pregnant mouse.
Experientia 18, 176 - 178 (1962).

SCHAYER R.W.: (a) The origin and fate of histamine in the body.
In: Histamine. London: J. & A. Churchill 1956, 183 - 188.

SCHAYER R.W.: (b) The metabolism of histamine in various species.
Brit. J. Pharmacol. 11, 472 - 473 (1956).

SHELESNYAK M.C.: Inhibition of decidual cell formation in the pseudopregnant rat by histamine antagonists.
Amer. J. Physiol. 170, 522 - 526 (1952).

SHELESNYAK M.C.: Comparative effectiveness of antihistamines in suppression of the decidual cell reaction in the pseudopregnant rat.
Endocrinology 54, 396 - 400 (1954).

SHELESNYAK M.C.: Some experimental studies on the mechanism of ova-implantation in the rat.
Recent Progr. Hormone Res. 13, 269 - 322 (1957).

SHELESNYAK M.C.: (a) Histamine releasing activity of natural oestrogens.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 100, 739 - 741 (1959).

SHELESNYAK M.C.: (b) Fall in uterine histamine associated with ovum implantation.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 100, 380 - 381 (1959).

SHELESNYAK M.C.: Die Implantation des befruchteten Eies.
Endeavour 19, 81 - 86 (1960).

SHELESNYAK M.C., KRAICER P.F. and ZEILMAKER G.H.: Studies on the mechanism of decidualisation I.: The oestrogen surge of pseudopregnancy and progravidity and its role in the process of decidualisation.
Acta endocr. 42, 225 - 232 (1963).

SHELESNYAK M.C. and KRAICER P.F.: A physiological method for inducing experimental decidualisation of the rat uterus: standartisation and evaluation. J. Reprod. Fertil. 2, 435 - 446 (1961).

SHELESNYAK M.C. and TIC L.: Studies on the mechanism of decidualisation IV: Synthetic processes in the decidualizing uterus. Acta endocr. 42, 465 - 472 (1963).

SORA P.: Gli anti-istaminici nel trattamento della minaccia d'aborto. Minerva ginec. 6, 115 - 116 (1954).

SPAZIANI E.: Relationship between early vascular responses and growth in the rat uterus: stimulation of cell-division by estradiol and vasodilatating amines. Endocrinology 72, 180 - 191 (1963).

SPAZIANI E. and SZEGO C.M.: The influence of estradiol and cortisol on uterine histamine of the ovariektomized rat. Endocrinology 63, 669 - 678 (1958).

SPAZIANI E. and SZEGO C.M.: Further evidence for mediation by histamine of estrogenic stimulation of the rat uterus. Endocrinology 64, 713 - 723 (1959).

SWANBERG H.: Histaminase in pregnancy with special reference to its origin and formation. Acta physiol. scand. 23, Suppl. 79, 5 - 69 (1950).

SZEGO C.M. and LAWSON D.A.: Influence of histamine on uterine metabolism: stimulation of incorporation of radioactivity from amino acids into protein, lipid and purines. Endocrinology 74, 372 - 381 (1964).

TELFORD J.M. and WEST G.B.: Some aspects of experimental allergy.
Int. Arch. Allergy 22, 11 - 30 (1963), Part I,
Int. Arch. Allergy 23, 29 - 58 (1963), Part II.

TURCZYNSKI T.: Immunologie der Aborte im Lichte Hirszfeld'scher Theorie und klinischer Erfahrungen.
Gynaecologia 149, 376 - 382 (1960).

UHER J. und SIKL O.: Die histologischen Veränderungen der Placenta nach Histaminverabreichung.
Zbl. Gynäk. 32, 1274 - 1280 (1959).

VIGNES P. et CARIOU J.: La défiance en histaminase dans les avortements habituels et les accouchements prématurés à répétition.
Gynéc. et Obstét. 60, 259 - 275 (1961).

VILLEE C.A.: Die Beeinflussung von Enzymen in Unterus und Placenta durch Östrogene.
Kli. Wschr. 39, 173 - 178 (1961).

WEST G.B.: Some factors influencing histamine metabolism in rat pregnancy.
Int. Arch. Allergy 16, 39 - 48 (1960).

WRENN T.T., BITMANN J., CECIL H.C. and GILLIAM D.R.: Uterine deciduomata: role of histamine.
J. Endocr. 28, 149 - 152 (1964).

YAMADA K.: A study of the relationship between the origin of eclamsia and allergy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 43, 540 (1942) (Referat).

ZOLCINSKI A., HEIMRATH T. und RZUCIDLO Z.: Die Wirkung des INH auf die Entwicklung der Leibesfrucht trächtiger Kaninchen.
Zbl. Gynäk. 84, 1800 - 1802 (1962).

Herrn Privat-Dozent Dr. Pfleiderer danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Einführung in die histologische Technik, für die Betreuung und Korrektur dieser Arbeit sowie für die Vergleichspräparate östradiolbehandelter Kaninchen, die er mir zur Verfügung stellte.

Lebenslauf

Am 16.5.1940 wurde ich, Heinz Keck, als Sohn des Kaufmanns Otto Keck und seiner Ehefrau Anna, geb. Nill, in Tübingen geboren.

Von 1946 - 1950 besuchte ich die Volksschule in Bodelshausen, Kreis Tübingen, danach das Staatliche Gymnasium in Hechingen, das ich am 27.2.1959 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Zum Sommersemester 1959 immatrikulierte ich mich an der Universität Tübingen, um Medizin zu studieren. Nach 2 Semestern bestand ich am 10.4.1960 die naturwissenschaftliche, nach weiteren 3 Semestern am 10.10.1961 die ärztliche Vorprüfung.

Anschließend studierte ich 2 Semester an der Universität Innsbruck, kehrte dann wieder an die Universität Tübingen zurück und schloß dort nach weiteren 6 Semestern mein Studium mit dem Staatsexamen am 29.1.1966 ab.